

LAVAL MÉDICAL

VOL. 5

N° 2

FÉVRIER 1940

MÉMOIRES ORIGINAUX

CONSIDÉRATIONS

SUR L'EMPLOI DES DÉRIVÉS SULFAMIDÉS

DANS LES INFECTIONS (1)

par

E. GAUMOND

Chef de Clinique à l'Hôtel-Dieu

Il y a maintenant quatre ans que le premier produit sulfamidé est venu s'ajouter à la liste déjà nombreuse des produits chimiques ou biologiques utilisés pour combattre l'infection. Toutefois, peu de composés chimiques ont eu une vogue aussi spontanée, et ont été l'objet d'un enthousiasme aussi grand ; on se croirait revenu au temps d'Erhlich et de sa *Therapia sterilisans magma* avec l'arséno-benzol ou 606.

Les produits sulfamidés sont aujourd'hui connus et utilisés dans l'univers entier ; ils ne constituent pas une panacée contre toutes les maladies infectieuses, mais nul n'a le droit de les ignorer et de n'en pas savoir les indications principales comme de ne pas connaître les accidents toujours possibles consécutivement à leur emploi.

(1) Un résumé de ce travail a été présenté à Ottawa lors de la réunion d'octobre du Collège Royal des Médecins et Chirurgiens.

Il y a vingt ans passés Horlein et ses collaborateurs avaient préparé synthétiquement des produits organiques du soufre qui étaient en somme les sulfamidés, mais personne en ce temps n'avait soupçonné leurs propriétés anti-infectieuses. En 1935, Domagk publia le 15 février, sous le titre : *Contribution à la chimiothérapie des infections bactériennes*, les premiers résultats de recherches expérimentales poursuivies avec une substance nouvelle, la sulfamido-chrysoïdine ou Protonsil, née en 1932 du travail des chimistes Mietzch et Klarer. Cette substance nommée par Domagk : Protonsil, qui est rouge est mieux connue au pays sous le nom de Néo-Protonsil et possède expérimentalement une action élective sur l'infection de la souris par le streptocoque hémolytique virulent et agit également dans l'infection chronique streptococcique du lapin et dans la staphylococcie du même animal. Au cours de la même année, le 23 novembre 1935, J. Tréfouel et Mme Tréfouel, qui ont passé quelques jours à Québec lors des fêtes du 3e centenaire de l'Hôtel-Dieu, F. Nitti et D. Bovet, tous quatre de l'Institut Pasteur de Paris, montrèrent que dans le corps utilisé par Domagk, seule une partie de la molécule possédait le pouvoir anti-streptococcique : le p-amino-phényl-sulfamide. C'est d'ailleurs de ce composé chimique que dérivent tous les sulfamidés mis en vente aujourd'hui par toutes les compagnies pharmaceutiques. Enfin dans le courant de l'année 1938, des chercheurs anglais, Ewins et Phillips, ajoutant un radical pyridine au corps découvert par Tréfouel et ses collaborateurs, préparaient l'a (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine ou 693 M. & B., Dagenan, Sulfapyridine. En résumé, trois étapes importantes dans l'histoire des sulfamidés :

Domagk découvre le sulfamido-chrysoïdine, produit coloré et colorant (rouge).

Tréfouel et ses collaborateurs démontrent qu'une seule partie du premier corps est active.

Ewins et Phillips ajoutent à ce dernier produit un radical pyridine et le Dagenan est créé.

On peut diviser comme suit les différents produits sulfamidés et leurs divers modes d'application tout en laissant de côté un certain nombre d'entre eux, expérimentalement du moins très considérable, produits qui se sont montrés moins actifs ou plus toxiques :

Voie buccale :

A) Produits rouges (azoïques).

Chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine.

Protonsil. Néo-Protonsil, surtout connu ici.

Rubiazol. Colore en rouge les urines, selles, pus.

B) Produits blancs :

P-amino-phényl-sulfamide. (1162).

1° Septoplix	Streptol
Streptocide	Streptophob
Sulfonamide P	Sulfocide
Sulfamidyl	Sulforazine
Sulfanilamide	Astreptine, etc.

2° Benzyl-amino-benzène-sulfamide.

Septazine, (46 R. P.)

Peu toxique mais moins actif que le 1162.

3° Sulfone.

Rodilone (1399).

Peu employé aujourd'hui.

4° a (p-amino-phényl-sulfamido) pyridine.

Dagenan (693 M. & B.) ou sulfapyridine.

Voie parentérale :

A) Produits rouges (azoïques).

Néo-Protonsil surtout.

B) Produits incolores :

1° Solution à 25% de 1162.

Lysococcine.

Astreptine.

2° Solution à 6% d'un dérivé complexe de 1162.

Soluseptazine. (Injections intra-veineuses, musculaires, rachidiennes.)

3° Solution à 33% du sel sodique de 693.

Soludagenan, en injections intra-musculaires seulement.

Voie externe :

Solution de 1162 (Streptocide).

Dagenan en poudre.

Dermo-septazine (Pommade).

Astreptine.

Deux autres produits chimiques font encore l'objet de recherches expérimentales : un dérivé glucosé du 4 : 4 diamino diphényl-sulfone ou Promin et l'hydroxyéthyl-apocuprine dihydrochlorure. D'après Greey, MacLaren et Lucas, ils sont inférieurs expérimentalement au Dagenan dans l'infection pneumococcique à type 1 de la souris et sont doués de propriétés toxiques plus grandes.

POSOLOGIE

Dans le traitement des infections par les produits sulfamidés, la dose à donner a une grande importance et peut être très variable selon la gravité de l'infection et les moyens de défense naturelle du malade. En règle générale, on peut s'y prendre de deux façons pour connaître la dose utile au malade soumis à ce traitement : dose selon le poids du sujet ou selon la concentration du sulfamidé dans le sang.

Selon le poids : Dans les infections peu sévères, un érysipèle qui débute, par exemple, une dose de 5 centigrammes par kilo de poids ou $\frac{3}{4}$ de grain, par 24 heures, est théoriquement suffisante. Dans les infections graves, 10 centigrammes par kilo ou $1\frac{1}{2}$ grain, dose qui peut être dépassée, pour quelques jours du moins, si l'infection est très grave.

Exemples : 60 kilos ou 132 livres : 3 à 6 grammes ou 45 à 90 grains.

70 kilos ou 154 livres : 4 à 7 grammes ou 60 à 105 grains.

Si le malade est à l'hôpital, on peut toujours se guider de la même manière mais surtout si on a affaire à une affection très grave, on se trouvera mieux du dosage sulfamidé dans le sang et même dans le liquide céphalo-rachidien.

La concentration sulfamidée qui semble se montrer la plus utile est de 5 à 10 milligrammes par 100 c.c. de sang.

Il est deux choses importantes, enfin, à se rappeler lorsqu'on traite un malade par les sulfamidés.

1° — Toujours commencer par les hautes doses en les diminuant aussitôt que l'état du malade s'est amélioré pour éviter que ne se produisent des accidents qui peuvent être graves.

2° — Donner le médicament *régulièrement* à toutes les 4 heures, même la nuit, lorsqu'on est en présence d'une affection sévère. Cet horaire de 4 heures a son importance et semble maintenant admis par tous ; il permet le maintien du taux de concentration dans le sang à un chiffre suffisant. Il faut en effet se rappeler que si l'absorption des sulfamidés est très rapide, l'élimination se fait très vite.

Il est encore fortement conseillé de donner avec chaque prise de médicament une double dose d'un alcalin, bicarbonate de soude, par exemple, pour éviter la production d'acidose, phénomène facilement réalisé dans la thérapeutique sulfamidée. L'eau de Vichy prise en même temps que le sulfamidé et l'alcalin se montre de même très utile pour prévenir les vomissements ou diminuer l'état nauséeux, surtout si le malade est traité par le Dagenan.

On se demande souvent s'il faut préférer un sulfamidé à un autre. Dans une infection que l'on sait streptococcique, on peut utiliser l'un ou l'autre des différents produits sulfamidés, tout en se rappelant que les composés azoïques (Néo-Protonsil) non seulement sont rouges mais colorent en rouge l'urine, les selles et le pus ; que le 46 R. P. ou Septazine est moins toxique que le 1162 (para-amino-phényl-sulfamide) mais que son action est moins puissante.

Quant au 693, Dagenan, Sulfapyridine, en plus d'être doué de propriétés anti-streptococciques manifestes, il agit mieux que tous les autres dans les infections à pneumocoques, à gonocoques et à méningocoques.

Le 1162 ne doit pas être négligé ; c'est le produit de base de la chimiothérapie sulfamidée. Il est très actif lorsque employé à bon escient et il est souvent mieux toléré que certains de ses dérivés.

ABSORPTION ET ÉLIMINATION

L'absorption, comme l'élimination, est très rapide. Une heure après la prise d'un sulfamidé on peut déjà le retrouver dans l'urine et même dans le liquide céphalo-rachidien. Ceci est une explication, pour une partie du moins, de l'action souvent très efficace des sulfamidés dans certains processus méningés infectieux.

Les sulfamidés ont peu de tendance à s'accumuler si le rein fonctionne bien et c'est par la voie rénale qu'ils s'éliminent de préférence. L'élimination, comme l'absorption, est très rapide. En se rappelant bien cette rapidité d'élimination on comprendra mieux pourquoi il est nécessaire de donner ces produits chimiques à des intervalles assez rapprochés, toujours dans le but de maintenir le taux de concentration du sang à un degré suffisant.

MÉCANISME D'ACTION

Il serait évidemment très intéressant de savoir comment agissent les sulfamidés ; leur mécanisme d'action est cependant encore mal connu. D'après Domagk, il serait direct et indirect. Les agents infectieux seraient sous l'action des sulfamidés retardés dans leur évolution, ils seraient même, si la dose est suffisante, anéantis pour un certain nombre ce qui permettrait à l'organisme de mettre en action ses différents moyens de défense. Ceci est plutôt une hypothèse de laboratoire qu'une opinion basée sur des faits constatés chez l'homme et d'ici quelque temps il faudra peut-être reviser la conception que l'on a aujourd'hui de ce mode d'action.

Cette opinion semble toutefois rencontrer l'approbation de tous ceux qui ont étudié la question à ce point de vue et on admet actuellement que les sulfamidés vis-à-vis des agents infectieux ont un effet bactériostatique plutôt que bactéricide. Les microbes ou les virus en présence de ces produits soufrés perdraient leurs propriétés de reproduction ; ceux qui normalement sont encapsulés ne pourraient plus s'entourer de cette cuirasse et il se produirait même une action sur la capsule microbienne déjà existante. Ce retard ou cet arrêt dans l'évolution

microbienne serait suffisant pour que l'organisme se mette en défense soit par la phagocytose, la production d'anticorps ou autrement, ce qui permettrait au sujet atteint de se libérer de l'infection et de se guérir.

INDICATIONS

Les sulfamidés, il va sans dire, sont utilisés dans le traitement des infections. Ces produits chimiques dont on a d'abord constaté les propriétés anti-streptococciques ont depuis été utilisés pour combattre un grand nombre d'autres infections bactériennes et même avec succès dans des maladies à virus filtrant.

Infections streptococciques :

Dans l'érysipèle, les sulfamidés constituent le traitement de choix. La dose à donner est ordinairement très faible et l'action du médicament semble aussi efficace dans les érysipèles survenant chez des gens par ailleurs en bonne santé que dans des érysipèles de malades cachectiques ou atteints d'une autre maladie grave.

Les sulfamidés se montrent encore très utiles dans le traitement de certaines affections dermatologiques d'origine streptococcique. Ils ne sont pas toujours indispensables dans ces cas mais ils ont la propriété heureuse de raccourcir la durée de dermatoses qui, si elles ne sont pas toujours graves, sont souvent fort ennuyeuses. C'est ainsi que certains impétigos étendus, intertrigos et dermo-épidermites, genre tri-syndrome de Milian, bénéficient largement de cette thérapeutique.

Les produits organiques soufrés sont employés aussi en oto-rhino-laryngologie soit sous forme de gargarismes, par voie buccale ou parentérale et même en pansements dans les otites, mastoïdites, angines, sinusites et avec, ici encore, des résultats souvent étonnants. Les arthrites streptococciques bénéficient aussi de ce traitement.

Depuis l'apparition de cette nouvelle forme de chimiothérapie le pronostic de l'infection puerpérale est de beaucoup plus favorable.

Sur 500 cas de fièvre puerpérale traités avant les sulfamidés, la mortalité globale était de 22,6% et depuis, sur 300 cas, elle n'est plus que de 5,3% au Queen Charlotte's Hospital, de Londres.

Au King's County Hospital, depuis mars 1937, 118 malades ont été traitées pour infection puerpérale par le 1162 et la mortalité s'est chiffrée à 4% soit 5 mortalités. Sur ces 5 mortes, une seule aurait reçu une dose adéquate de 1162.

Ici même, à Québec, la mortalité et même la fréquence de la fièvre puerpérale semblent bien diminuées depuis que la plupart des accoucheurs ont pris comme habitude de donner préventivement des sulfamidés aux malades à accouchements laborieux ou qui font une ascension thermique même légère dans les jours qui suivent le traumatisme obstétrical. Cette façon de faire aurait toutefois rendu plus nombreuses les phlébites, du moins dans certaines cliniques d'accouchements. Le pourquoi de ce curieux phénomène, constaté cliniquement, n'a pas encore reçu d'explication.

Voici la posologie conseillée par Chandler pour le traitement de la fièvre puerpérale : Première dose de 0.30 gramme ou 5 grains par 10 livres de poids. Continuer à raison de 0.60 gramme à toutes les 4 heures jusqu'à la dose totale de 6 à 8 grammes pour les premières 24 heures. Par la suite 4 à 6 grammes par jour jusqu'à 4 à 5 jours après l'apparition des symptômes d'infection.

Le taux de concentration dans le sang doit être maintenu, d'après l'auteur, entre 10 et 15 milligrammes par 100 c.c.

Le 1162 serait préférable aux autres sulfamidés parce qu'il est moins toxique.

Dans les cas graves qui après 48 à 72 heures semblent moins bien réagir à la thérapeutique, Chandler conseille, tout en continuant les sulfamidés, des immuno-transfusions du sang de personnes ayant un index phagocytaire élevé.

Avec cette technique, sur 300 malades, l'auteur n'a eu que 5.3% de mortalité.

Charles A. Gordon et Alexander H. Rosenthal en suivant une technique un peu différente ont obtenu des résultats presque identiques. Ces auteurs depuis 1937 ont traité 118 malades atteintes d'infection puerpérale à divers degrés, mais toujours graves, et de la façon suivante :

Le 1162 est employé à la dose de :

- A) 80 grains ou 5.50 grammes pour 2 jours
60 " " 4. " " 3 "
40 " " 2.50 " " 3 " et suivants.
- B) 120 " " 8. " " 2 "
80 " " 5.50 " " 3 "
60 " " 4. " " 3 " et suivants.

C) Le schéma A répété deux fois.

Les auteurs n'ont eu que 5 morts sur les 118 malades traitées, soit 4% de mortalité. Le taux de concentration a été très variable de 3.2 à 18.7 milligrammes par 100 c.c. La quantité des liquides a été réduite mais modérément.

Les sulfamidés sont encore très utiles dans d'autres états qui sont la manifestation de l'infection streptococcique, septicémies, méningites, péritonites, etc. La posologie peut être une variante de celles qui viennent d'être indiquées. Dans la méningite, des dosages du sulfamidé dans le liquide céphalo-rachidien sont très conseillés.

Dans la péritonite, la thérapeutique par les produits soufrés ne doit pas faire négliger l'acte chirurgical nécessaire dans ces cas, mais le compléter.

Enfin l'on sait que l'école dermatologique anglaise a toujours soutenu l'origine streptococcique du lupus érythémateux contrairement à l'école française qui le croit plutôt dû au bacille de Koch. Le traitement de cette dermatose par les sulfamidés semblerait donner raison, en partie du moins, aux Anglais, car ils agissent d'une façon quelquefois surprenante dans cette affection.

Infections pneumococciques :

Il semble actuellement qu'un grand nombre de malades atteints de pneumonie, broncho-pneumonie ou de complications pulmonaires post-opératoires retirent un grand bénéfice de la thérapeutique sulfamidée, spécialement à l'aide du Dagenan. Si on en croit certaines statistiques, l'action des produits organiques soufrés serait même meilleure que celle

du sérum spécifique surtout s'il y a en même temps circulation de pneumocoques dans le sang.

Le Dagenan ou Sulfapyridine est le sulfamidé qui actuellement donne les meilleurs résultats. Voici la posologie conseillée par Kilgour : Dose initiale (2 grammes) répétée deux heures après. Par la suite, 1 gramme toutes les 4 heures, jour et nuit. Cette dose est continuée jusqu'à ce que la température soit à peu près normale depuis 24 heures, puis 1 gramme toutes les 6 heures pour 24 heures. Enfin 1 gramme trois fois par jour pour 24 heures.

La durée du traitement est de 3 à 5 jours.

En résumé, la posologie est la suivante :

1er jour :	9 grammes.
2e " :	9 "
3e " :	4 "
4e " :	3 "

Sur 105 malades, l'auteur a eu 10 morts, soit 9% et a vu la concentration du sang se maintenir entre 4 et 8 milligrammes de 693 ou Dagenan par 100 c.c.

La maison Poulenc qui distribue le Dagenan au pays conseille par ailleurs : Dose initiale : 2 grammes ; 4 heures plus tard : 2 grammes. Pour la 3e dose et les suivantes : 1 gramme toutes les 4 heures, excepté pendant le sommeil et ceci pour 36 heures. Ensuite 1 gramme trois fois par jour.

En résumé : 1er jour : 9 grammes.

2e " :	6 "
3e " :	3 "

D. Graham, de Toronto, conseille de donner les doses suivantes :

2 grammes à toutes les 4 heures pour les premières 24 heures.

1.50 gramme toutes les 4 heures pour 24 heures.

1 gramme toutes les 4 heures pour 24 heures ou 48 heures.

0.50 gramme toutes les 4 heures pour 3 ou 4 jours. Soit :

1er jour :	12	grammes.
2e " :	9	"
3e et 4e :	6	"
5e et suivants :	3	"

Graham a traité de cette façon 50 malades, avec comme résultat, 6% de mortalité.

Dans le même temps 50 autres malades ont été traités par le sérum spécifique et la mortalité a été de 12%.

Enfin pour 30 malades qui n'ont reçu ni sérum, ni Dagenan, la mortalité a été de 23%.

Lorsqu'il y a bactériémie, la mortalité a été la suivante : Avec le sérum : 57% et avec le Dagenan : 17%.

Après cette dernière constatation on peut se demander si l'on doit délaisser complètement le sérum et traiter tous les malades atteints d'infection pneumococcique par le Dagenan seul. Voici ce qu'en pense Maxwell Finland : La thérapeutique par le sérum présente plusieurs inconvénients. Le sérum doit être spécifique et doit se donner par voie intra-veineuse ; il est plus actif lorsqu'il est donné précocement et la dose doit être adéquate. On pourrait ajouter qu'il coûte cher. Le Dagenan ne nécessite pas toutes ces précautions et il coûte beaucoup moins cher.

D'après Finland, le Dagenan aurait une action non seulement bactériostatique mais bactéricide et la posologie qu'il conseille est la suivante : 1ère dose : 2 grammes. 1 gramme toutes les 4 heures jusqu'à disparition de la fièvre, puis 1 gramme toutes les 6 heures ce qui fait environ :

8 grammes pour les 3 premiers jours.
4 " pendant 4 à 7 jours.

Finland conseille encore de faire l'identification du pneumocoque pour chaque malade atteint d'infection pneumococcique, de donner le 693 et si le résultat tarde d'ajouter le sérum correspondant. Dans l'infection à pneumocoque, type III, il est d'avis de toujours commencer la thérapeutique par le Dagenan.

D'après le même auteur le sérum devrait être donné seul lorsqu'il y a contre-indication au 693 par suite de tares rénales, hépatiques, de vomissements persistants et particulièrement lorsque l'infection pneumonique est une complication d'une opération abdominale. Le sérum et le Dagenan devraient être employés ensemble lorsqu'il y a bactériémie, chez les femmes enceintes et chez les malades dépassant 40 ans. On devrait encore toujours faire cette thérapeutique conjuguée dans les cas de méningites ou de péritonites à pneumocoques.

Dans les pleurésies purulentes, certains médecins ont constaté que les sulfamidés en constituaient un traitement très efficace. Ils peuvent aussi rendre de précieux services dans le traitement des abcès pulmonaires mais, semble-t-il, avec moins de chances de succès que dans les autres infections pleuro-pulmonaires.

Infections gonococciques :

Dans les infections gonococciques qu'il s'agisse de blennorragie aiguë ou chronique, d'orchi-épididymite, de prostatite, de rhumatisme ou d'ophtalmie purulente, les résultats sont excellents dans la proportion de 80% à 90% des cas avec le Dagenan et suivant une posologie indiquée par Durel :

3 grammes	par	jour	pendant	3	jours.
2	"	"	"	"	3 "
1 gramme	"	"	"	"	3 "

Cette posologie peut subir quelques variantes : On peut très bien, par exemple, donner pour le 1er jour et même pour le 2ème 4 grammes, de même que l'on peut continuer à la dose de 1 gramme ou 1.50 quelques jours après la 9ème journée. Toutefois, et d'une manière générale, le traitement fait aux doses indiquées ci-dessus se montre satisfaisant. Le Dagenan est, ici, supérieur au 1162 mais le para-amino-benzène-acétyl-sulfamide, ou le P-amino-benzène-sulfamido-méthyl-thiasol (146 R.P.), serait d'une activité égale au 693.

R. Burnier, dans une analyse du livre de Palazzoli et Nitti : *Traitement de la blennorragie par le sulfamide, une sulfone et leurs dérivés*, souligne les points suivants : « Cette chimiothérapie soufrée exige du

doigté dans son maniement ; le contrôle médical doit s'exercer tant en ce qui concerne l'effet du médicament que sur les réactions qu'il doit produire.

« Pour que le traitement soit efficace l'action du médicament doit être immédiate : l'urine doit s'éclaircir et le gonocoque doit disparaître en 2 ou 3 jours au plus. Si cette disparition ne se produit pas, la chimiothérapie restera inactive et devient inutile.

« Pour savoir à quel moment on doit abandonner la médication, le microscope, l'aspect des urines, l'examen du malade fourniront des renseignements. Dans les cas rebelles au traitement il existe sans doute des races de gonocoques sulfamido-résistants.

« La chimiothérapie exclusive ou le traitement mixte ont chacun leurs avantages. Le traitement mixte que préconisent Palazzoli et Nitti, raccourcit la durée de la maladie et exige une quantité totale de médicament moindre ; il nécessite surtout la présence du malade au cabinet du médecin, ce qui facilite sa surveillance. »

Infections méningococciques :

Dans la méningite cérébro-spinale plusieurs croient que les sulfamidés doivent être employés de préférence au sérum et seulement par voie buccale ; les résultats seraient sensiblement meilleurs et la répétition des ponctions lombaires moins nécessaire. Les doses doivent cependant être assez élevées et la thérapeutique-sulfamidée doit se continuer plusieurs jours après la disparition des symptômes cliniques.

Edwin H. Place faisant un relevé des cas de méningites cérébro-spinales survenues dans l'État du Massachusetts de 1926 à 1938, soit 1,474 malades, constate que la mortalité varie de 29.7% à 66.3%, selon les années et alors que les sulfamidés n'étaient pas employés. Par ailleurs sur un total de 136 cas traités en France, Angleterre ou Amérique et recevant des sulfamidés et du sérum, la mortalité est de 13.9% alors que sur 510 malades traités par les sulfamidés seuls, et dans les mêmes pays, la mortalité est de 11.4%.

Dans les infections typhiques et para-typhiques, les opinions sont partagées sur le résultat à attendre. On sait que les sulfamidés provoquent la leucopénie et que la fièvre typhoïde est une maladie leucopéniente.

Dans les salmonelloses on rapporte aussi de bons résultats.

Dans les infections à coli-bacilles, qu'il s'agisse de pyélonéphrite aiguë ou chronique ou de cystite, plusieurs de ceux qui ont utilisé les sulfaminés les préfèrent à tous les autres antiseptiques employés dans ces cas.

Le 1162 ou le Dagenan, mais surtout le premier, seraient à conseiller et selon Lowell A. Rantz, à une dose variant de 2 à 4 grammes par jour, pour une quantité d'urine de 2,000 c.c.

Avec cette posologie le taux de concentration du sulfamidé dans le sang se maintiendrait aux environs de 4 milligrammes par 100 c.c. et à 75 milligrammes par 100 c.c. dans les urines. Le traitement devrait se continuer 7 à 10 jours après que les urines sont redevenues stériles.

Les produits organiques soufrés donnent encore d'excellents résultats dans la fièvre de Malte ou fièvre ondulante.

Blumgart et Gilligan faisant un relevé des cas de fièvre ondulante traités en 1937, 38, 39, soit en Europe soit en Amérique, par le 1162, font les constatations suivantes : Sur 74 malades, 68 ont été guéris et 6 n'ont pas bénéficié de la thérapeutique. Parmi ceux qui ont guéri il y eut 14 récides, ce qui, somme toute, indique un bon résultat.

Une dose de 5 à 6 grammes par jour, serait nécessaire et suffisante, mais il faudrait, ici encore, continuer le traitement quelques jours après la disparition des symptômes cliniques.

Expérimentalement, les sulfamidés se sont montrés actifs contre les infections à staphylocoques, mais, en thérapeutique humaine, les résultats sont moins probants ; toutefois avec une posologie adéquate on peut espérer certains succès.

Les sulfamidés par voie parentérale ou en applications locales, sous forme de poudre, agissent très bien dans les infections à bacilles de Ducrey et ils ont une action manifeste et très intéressante dans les infections à champignons surtout dans les trichophyties suppurées et dans l'actinomycose.

Enfin, et ceci est particulièrement important, les sulfamidés jouissent de propriétés anti-infectieuses vis-à-vis de maladies à virus filtrants comme le trachome et la maladie de Nicolas-Favre ou lymphogranulomatose inguinale. Dans ce dernier cas le succès est pratiquement constant. Expérimentalement ils seraient aussi très actifs contre le

virus de l'influenza mais ils sont sans action contre celui de la poliomyélite antérieure aiguë.

Les produits organiques soufrés sont dépourvus d'activité dans le traitement de la diphtérie, de la syphilis et du rhumatisme articulaire aigu.

Dans la tuberculose, ils semblent tout à fait inactifs, chez les humains. Expérimentalement, chez le cobaye, ils n'ont pas d'effet curatif mais ce que des chercheurs de langue anglaise appellent un « inhibitory effect ».

Ces mêmes produits se sont montrés encore expérimentalement très actifs contre le bacille pesteux et la bactérie charbonneuse.

Employés dans le traitement de la scarlatine et de la rougeole, ils ne donnent aucun résultat mais les malades ainsi traités seraient moins exposés aux complications habituelles à ces maladies.

En résumé, les indications des sulfamidés sont les suivantes :

Résultats excellents : Infections à : Streptocoques, Méningocoques.
Gonocoques. Coli-bacilles.
Pneumocoques.

Résultats variables : Infections : Staphylocoques. Mycoses.
Typhiques. Nicolas-Favre.
Mélitensis. Trachome.
Ducrey.

Résultats expérimentaux : Charbon, Peste, Influenza.

Résultats nuls : Diphtérie, Tuberculose, Syphilis, Poliomyélite,
Rhumatisme articulaire aigu.

CONTRE-INDICATIONS

On conseille de ne pas donner des œufs, des champignons, du soufre, des sulfates de soude ou de magnésie aux malades prenant des sulfamidés. Il est de même conseillé de les supprimer si le malade doit prendre du 914, du Mapharsen, des sels d'or, de l'antipyrine, ou de l'aspirine.

En présence d'un malade hémophilique ou hémogénique, d'un malade ayant des tares viscérales accusées portant sur le foie et le rein surtout,

on doit s'abstenir au moins d'un traitement actif par les sulfamidés. Les produits organiques soufrés ne doivent pas s'accumuler ; si le foie et le rein sont déficients, il y aura mauvaise élimination et par suite danger d'accidents sérieux.

INCIDENTS ET ACCIDENTS

Il est une maxime thérapeutique qui dit que la dose utile d'un médicament voisine souvent la dose toxique ; ceci est particulièrement vrai pour les sulfamidés et il ne faut pas s'étonner si ces produits chimiques doués de propriétés anti-infectieuses indéniables exposent à quelques accidents, la plupart du temps bénins, mais quelques fois graves et même mortels.

Nausées :

Beaucoup moins de malades ont à se plaindre de nausées qui se répètent et se prolongent maintenant que les sulfamidés sont pris en même temps qu'un alcalin. L'injection du produit est moins susceptible de provoquer l'état nauséux, mais on doit quand même conseiller un alcalin par voie buccale entre les injections.

Asthénie :

Incident fréquent au cours du traitement : peu marquée si le traitement a été court, l'asthénie devient un phénomène ennuyeux quand la thérapeutique sulfamidée se prolonge, mais ne présente pas de danger sérieux.

Cyanose :

La cyanose n'est plus aussi fréquente que dans les débuts alors que le thérapeute craignait à ce point cet incident qu'il s'empressait de supprimer toute médication sulfamidée dès son apparition. Quelquefois les malades présentaient en même temps de la dyspnée et la peur de l'asphyxie semblait justifiée.

On a interprété pendant longtemps la cyanose comme le signe d'apparition de la méthémoglobinémie ou de la sulphémoglobinémie. Certains auteurs ont conseillé le bleu de méthylène pour éviter ces troubles sanguins, mais se sont finalement aperçus qu'en continuant les sulfamidés

avec ou sans bleu de méthylène, la cyanose disparaissait seule et sans avoir causé d'accident.

Ce qui se produit pour la cyanose c'est en quelque sorte une pigmentation du sang nullement dangereuse et qui disparaît seule. Ceci a été démontré expérimentalement : Si on prend du sang auquel on ajoute un sulfamidé et si on en fait une irradiation par les rayons ultra-violets, on s'aperçoit de suite que le sang prend une teinte bleuâtre et si on poursuit l'irradiation la teinte devient marron. C'est précisément ce qui se passe dans l'organisme et lorsque la teinte marron du sang est obtenue, le malade étant exposé à la lumière, la cyanose disparaît que l'on cesse ou que l'on continue la thérapeutique sulfamidée. La cyanose ne serait donc nullement en rapport avec la sulphémoglobinémie ou la mét-hémoglobinémie.

Fièvre :

Une légère ascension thermique se produisant en cours de traitement alors que la température est normale depuis quelque temps est quelquefois due à l'emploi prolongé du médicament ; sa suppression amènera la chute de la température.

Troubles psychiques :

Dans les débuts de la thérapeutique sulfamidée on a noté certains troubles psychiques, surtout sous forme d'excitation et de confusion mentale. Ces incidents survenaient de préférence aux malades qui prenaient de très hautes doses de sulfamidé. Depuis que la posologie est mieux connue et que l'on évite les doses trop élevées du produit, parce qu'on les sait inutiles, cet incident thérapeutique est devenu plutôt rare.

Hépatite :

Une hépatite doit contre-indiquer le traitement sulfamidé et si elle survient au cours du traitement elle doit le faire cesser.

Hématuries :

Plus fréquentes seraient les hématuries. L'hématurie serait d'origine rénale dans quelques cas mais plus souvent serait la résultante de la

formation d'un véritable calcul à sulfamide. Cet incident se produirait surtout avec le Dagenan ou Sulfapyridine. Le calcul disparaîtrait rapidement par dissolution lorsqu'on cesse le 693 et du même coup l'hématurie cesserait.

On prétend que pour éviter la formation de calculs, il faudrait que la quantité des liquides ne soit pas trop restreinte. Cependant le volume des liquides ne doit pas être trop considérable, surtout si l'on traite des infections de l'arbre urinaire, afin que les sulfamidés se maintiennent à un taux de concentration suffisant dans les urines.

Éruptions :

Les éruptions rencontrées sont du type rubéoliforme ou scarlatini-forme surtout. Elles sont quelquefois très intenses et fort ennuyeuses. Elles peuvent être d'ordre biotropique ou toxique. Les éruptions d'ordre biotropique n'exigent pas, théoriquement du moins, la cessation du traitement, mais comme il est souvent très difficile de faire la part exacte à ce qui ressort au biotropisme et à ce qui est une manifestation toxique, il vaut sans doute mieux dans ces cas s'abstenir.

Il ne faut pas oublier, non plus, que les produits sulfamidés agissent dans l'organisme comme photo-sensibilisateurs, un peu à la façon des produits d'acridine ; les malades soumis à cette thérapeutique doivent par conséquent éviter les expositions à un soleil trop ardent.

Anémie bémolytique :

La baisse du chiffre des globules rouges est un phénomène presque constant au cours de la thérapeutique sulfamidée et qui ne sera sérieux que si le chiffre devient trop bas. On y remédie lorsque le malade ne prend plus de sulfamidé, par le fer ou le foie de veau.

Ne serait-il pas à propos, je ne sais si la chose a été tentée, de donner aux malades, en même temps que les sulfamidés, soit du fer, soit du foie de veau, en injections, par exemple, aussitôt qu'une baisse se manifeste dans la formule sanguine ? Cette conjugaison thérapeutique empêcherait peut-être une perte trop considérable et des globules rouges et de l'hémoglobine tout en stimulant le fonctionnement des organes hémato-

poïétiques ce qui pourrait aussi prévenir l'apparition de l'accident suivant qui a déjà causé des morts : l'agranulocytose.

Agranulocytose :

Les sulfamidés sont des produits chimiques antiseptiques employés contre l'infection de l'organisme, par conséquent dans des maladies qui donnent habituellement de l'hyperleucocytose. On peut donc assister à une baisse du taux des leucocytes du sang sans que ce phénomène soit anormal ; tout dépend du chiffre auquel s'arrête cette baisse.

Pour pouvoir reconnaître à quel moment il faut supprimer les sulfamidés, parce que les leucocytes sont à un chiffre trop bas, il faut se renseigner fréquemment à l'aide de la formule sanguine qui donnera le signal d'arrêt. Il est arrivé et il arrivera sans doute encore que le malade soit entré plus rapidement qu'on ne croyait en agranulocytose ; tout espoir n'est pas perdu si l'on fait le traitement habituel à ces cas, mais quelquefois, rarement si on tient compte du nombre de malades traités dans l'univers entier, la mort surviendra. Il est peu de médicaments vraiment actifs qui n'aient occasionné une issue fatale quelques fois.

Si la conjugaison thérapeutique, fer ou foie de veau avec les sulfamidés, se montrait active, on supprimerait de ce fait le plus ennuyeux et le plus grave des accidents occasionnés par le traitement aux sulfamidés.

Il est bon d'ajouter cependant que les cas d'agranulocytose grave et mortelle ont surtout été rapportés dans les débuts de la thérapeutique par les produits soufrés. Depuis que l'on en connaît mieux la posologie, il semble que cet accident soit devenu très rare.

Il est admis partout maintenant que les sulfamidés sont de puissants agents anti-infectieux et que leur découverte est une des contributions les plus importantes de la chimiothérapie de ces 20 dernières années. Ils ne constituent pas, toutefois, il est bon de se le rappeler, une panacée pour toutes les maladies et si leurs avantages l'emportent de beaucoup sur leurs inconvénients, il faut bien savoir que mal maniés ils peuvent entraîner des accidents sérieux et même mortels.

Aussi et c'est un vœu que je me permets de formuler, ne devraient-ils être mis entre les mains d'un malade que par ordonnance médicale et

devrait-on défendre la vente libre de ces produits précieux mais dangereux.

BIBLIOGRAPHIE

- Gerhard DOMAGK. La chimiothérapie des infections bactériennes. *L'Europe Médicale*, 25 mai 1939.
- P. DUREL. Posologie des sulfamidés. *Ibidem*.
- P. H. GREEY, D. B. MACLAREN et C. C. LUCAS. Comparative chemotherapy in experimental pneumococcal infections. *Can. Med. Ass. Journal*, avril 1939.
- Duncan GRAHAM, W. P. WARNER, J. A. DAUPHINEE. The treatment of pneumococcic pneumonia with Dagenan (M. & B. 693). *Ibidem*.
- J. M. KILGOUR. The treatment of pneumococcic pneumonia with sulfapyridine (Dagenan). *Can. Med. Ass. Journal*, novembre 1939.
- Sanford M. ROSENTHAL. Experimental chemotherapy with Sulfanilamide and related compounds. *Journal of A. M. A.* Vol. 113, n° 19, novembre 1939.
- Charles A. GORDON et Alexander H. ROSENTHAL. Sulfanilamide therapy in severe puerperal infection. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. Vol. 69, n° 5, novembre 1939.
- Caroline A. CHANDLER. Sulfanilamide in the treatment of post-abortion and puerperal streptococcal infections. *The Medical Clinics of North America*. Septembre 1939.
- Maxwell FINLAND. The use of serum, Sulfanilamide and Sulfapyridine in the treatment of pneumococcic infections. *Ibidem*.
- Edwin H. PLACE. Sulfanilamide in meningococcic infections. *Ibidem*.
- Lowell A. RANTZ. The use of Sulfanilamide in infections of the urinary tract. *Ibidem*.
- Hermann L. BLUMGART et D. R. GILLIGAN. The treatment of undulant fever with Sulfanilamide and related compounds. *Ibidem*.
-

L'ACTION DES SULFAMIDÉS
SUR LA TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE
DU COBAYE

par

Maurice GIROUX

Chef de laboratoire à l'Hôpital Laval

La chimiothérapie par les sulfamidés acquiert de plus en plus d'importance dans la thérapeutique moderne.

Cependant les résultats obtenus jusqu'ici tant expérimentalement que cliniquement semblent démontrer que ces composés chimiques agissent surtout sur les germes *pyogènes* susceptibles de déterminer des maladies diverses chez l'animal et l'homme.

D'après plusieurs auteurs, Whitby, Nitti, Bovet et Depierre, Colebrook, Buttle et O'Meara, les sulfamidés en général, suivant des expériences *in vitro*, ont une action bactériostatique sur les bactéries pyogènes, tels que les streptocoques, pneumocoques, méningocoques et gonocoques en particulier.

Leur action serait directement inhibitrice, soit en retardant la multiplication des microbes, ou en les affaiblissant par atteinte de leur capsule protectrice (Whitby).

Chacun connaît très bien l'action *in vivo* de ces produits chimiques, tant chez l'animal que chez l'homme, depuis les travaux fondamentaux de Fourneau, Tréfouel, Nitti et Bovet, Whitby et Marshall.

Mais il est d'autres germes pathogènes pour l'animal et l'homme, qui sont susceptibles malgré leurs caractères biologiques très différents, comme le bacille de Koch, d'être atteints par les sulfamidés.

En effet plusieurs chercheurs français, Courmont, Morel et Périer, Rist, Bloch et Hamon, et surtout Noël Rist ont étudié l'action infertilisable de quelques sulfamidés, sur le développement dans divers milieux de culture du bacille tuberculeux aviaire, bovin et humain.

N. Rist, en particulier a obtenu des résultats très probants avec une souche humaine ensemencée sur milieu de Sauton ; en étudiant l'évolution du diamètre du voile formé après huit jours de culture, et après addition de quelques milligrammes de l'aminobenzène sulfamide, il a constaté qu'une dose de 100 milligrammes pour cent est fortement inhibitrice sur le développement du bacille de Koch, tandis que 200 milligrammes pour cent du milieu de culture arrête totalement toute multiplication microbienne.

Nous avons expérimenté, pour notre part, avec un « sulfonamide » employé chez le cobaye, vis-à-vis la souche ayant également servi à l'expérience.

Nous avons constaté qu'avec une dose préalable de 100 milligrammes pour cent centimètres cubes de milieu de Sauton, ensemencé en profondeur, il ne se produit aucun développement du bacille de Koch, comparativement au témoin ayant rapidement donné une culture en grumeaux, et aux ballons contenant une quantité moindre, 50 milligrammes pour cent, dans lesquels nous avons obtenu une culture plus lente, en petits grumeaux, contrôlée microscopiquement.

S'il nous a fallu une dose inhibitrice moins forte que celles employées par N. Rist, nous croyons que la différence est en ce que nous avons ensemencé un milieu de culture contenant déjà le sulfamidé, tandis que l'auteur précité a traité le milieu liquide ayant déjà cultivé depuis huit jours.

Il résulte de ces quelques faits expérimentaux, que les sulfamidés ont une action inhibitrice nette *in vitro* sur le développement du bacille de Koch.

Cependant il serait présomptueux de conclure, sans expérimentation préalable, qu'il y a également action du composé chimique sur le dé-

veloppement du bacille tuberculeux chez l'animal, quoiqu'il soit logique d'y penser.

Rich et Follis, aux États-Unis, ont étudié, les premiers, l'action d'un para-amino-benzène-sulfamide sur la tuberculose du cobaye.

Ils ont inoculé un lot de cobayes de même poids moyen, avec une souche humaine virulente, et les ont traités avec le produit chimique mentionné.

Celui-ci fut administré en ingestion à raison de 100 milligrammes par jour pour un premier groupe, de 200 milligrammes pour un deuxième, et enfin de 500 milligrammes pour le dernier groupe.

Ils ont constaté qu'avec la première dose, ils n'obtenaient aucun résultat, tandis qu'avec les deux autres groupes, les résultats furent concluants ; en effet, les lésions tuberculeuses étaient moins marquées chez les cobayes traités que chez les témoins.

Plus tard, Buttle et Parish, en Angleterre, reprirent les travaux des Américains, mais en employant une dose initiale de 500 milligrammes pendant cinq jours, pour diminuer ensuite à la moitié de la dose par jour pour le reste de l'expérience.

Ces auteurs obtinrent des résultats sensiblement les mêmes que ceux de Rich et Follis.

Cependant d'autres auteurs, comme Smithburn, Kolmer, Raikiss et Ruel, Nils Levin employant des techniques différentes n'ont obtenu aucun résultat.

Feldman et Hinshaw, de la clinique Mayo, ont dernièrement réalisé une expérience du même genre, dont nous n'avons pu nous procurer la publication.

Devant ces résultats divergents, nous avons voulu reprendre ces expériences, et surtout voir s'il n'y aurait pas une action plus marquée encore sur la tuberculose expérimentale du cobaye, si nous employions un des derniers venus de la série des sulfamidés, le a (p. amino-phényl-sulfamido) pyridine, ou Dagenan (Corps 693).

Voici, le plus brièvement possible, l'explication de la marche de nos expériences.

En juillet dernier, nous avons inoculé seize (16) cobayes ayant approximativement le même poids, en moyenne 435 grammes, avec

0.1 milligramme chacun d'une souche humide de bacille de Koch, isolée d'un abcès sternal sur milieu de Loewenstein.

Cependant nous l'avons auparavant repiquée sur pomme de terre glycérinée pour observer ses caractères biologiques.

Cette souche présentant sur Loewenstein, tous les caractères humains, c'est-à-dire culture grisâtre, anfractueuse, crétacée, rugueuse, s'homogénéisant mal, a poussé rapidement sur pomme de terre avec les mêmes caractères.

Ces caractères généraux sont suffisants, d'après Saenz et Costil, pour identifier le caractère humain, eugonique de notre souche, (d'après la terminologie de Griffith, 1907).

Ces cobayes ayant reçu cette inoculation sous-cutanée de 0.1 de milligramme de bacille de Koch, correspondant d'après Buttle et Parish à environ 200,000,000 de germes, furent divisés en 3 lots ; quatre devant servir de témoins, six devant être traités par un « sulfonamide », tandis que les six derniers cobayes furent traités par le Dagenan, ou Corps 693.

Ces sulfamidés furent donnés en ingestion, en suspension dans du sirop simple, les cobayes étant nourris à la pipette en utilisant le réflexe de la déglutition, de telle sorte que nous sommes certains de l'ingestion totale de la dose désirée.

La dose du médicament fut celle-ci : 500 milligrammes par 24 heures pour les cinq jours suivant l'inoculation, à chaque cobaye, puis successivement 250 milligrammes par jour jusqu'à la fin de l'expérience.

Ces doses de médicament sont énormes, si l'on considère le poids des animaux en expérience, comparativement à ce qu'on donne chez l'homme pendant un long laps de temps, soit 0.11 gramme par kilo, par jour d'après Soutworth Halpern, Durel, Dubost et Allinne.

Il fallut donner avec le « sulfonamide » quelques milligrammes de bicarbonate de soude, les cobayes de ce groupe ayant des troubles digestifs, avec régurgitations bilieuses.

Tout d'abord, nous avons perdu accidentellement un animal de chaque groupe traité, l'un (733) de congestion pulmonaire, l'autre (728) vraisemblablement d'intoxication par le produit chimique.

L'examen externe fréquent des cobayes en expérience nous révèle que dès le deux (2) août, soit quinze jours après l'inoculation, les témoins

ont de petits ganglions inguinaux palpables, de la taille d'un grain de chènevis, tandis que les cobayes traités n'en présentent aucun.

Dix jours plus tard, les témoins montrent des ganglions inguinaux de la grosseur d'une petite noisette, tandis que les cobayes traités par un sulfonamide ont des ganglions de la taille d'un petit pois.

Quant aux animaux traités par la sulfapyridine, leurs ganglions sont à peine perceptibles au toucher.

Un mois après l'inoculation, soit le 18 août, nous avons sacrifié un animal de chaque lot.

Le témoin (n° 737, poids 427 grammes) présente un envahissement des chaînes ganglionnaires, inguinale, lombaire et trachéobronchique ; sa rate est volumineuse et farcie de granulations en partie caséifiées ; son foie est gros, parsemé de granulations ; il s'agit donc d'une tuberculose généralisée, sauf au poumon.

Le cobaye S (n° 727, poids 301) présente de petits ganglions inguinaux et lombaires du côté inoculé ; sa rate est parsemée de granulations ; le foie est normal, de même que le poumon.

Le cobaye D (n° 736, poids 374) n'a qu'un petit ganglion aplati dans l'aine ; la rate est absolument normale, de même que le foie. Cependant il est à remarquer que le poumon a quelques granulations où le bacille de Koch fut mis en évidence.

Cette première série nous révèle une action réelle inhibitrice des produits chimiques sur la tuberculose du cobaye.

Une semaine plus tard, le 25 août, trois autres cobayes sont tués et autopsiés.

Le témoin (n° 738, poids 439 grammes) a une tuberculose généralisée, type Villemin, avec en particulier une rate grosse, farcie de nodules caséux.

Le cobaye S (n° 726, poids 409) a des ganglions inguinaux et lombaires de taille moyenne ; la rate présente quelques granulations, tandis que le foie est légèrement granuleux. Les poumons sont normaux.

Le cobaye D (n° 731, poids 323) a des ganglions de la taille d'un pois, une rate augmentée de volume avec quelques granulations, de même que le foie ; par contre, le poumon est parsemé de granulations tuberculeuses.

Nous avons employé les organes de ces derniers animaux pour faire l'histopathologie avec les résultats suivants :

Témoin. La rate est complètement envahie par de nombreux follicules tuberculeux confluent, tandis que le foie présente de nombreux follicules isolés.

Cobaye 726 S. La rate est parsemée de follicules tuberculeux, en nombre moins considérable que le témoin, sans coalescence ; le foie a quelques follicules isolés dans les espaces de Kiernan.

Cobaye 731 D. La rate montre de très rares follicules, de même que le foie.

Nous remarquons encore ici une différence dans l'évolution de la tuberculose, chez le témoin, et chez les animaux traités.

Trois autres cobayes sont sacrifiés un mois et demi après le début de l'expérience, le 2 septembre.

Le témoin (n° 739, poids 256) a une tuberculose généralisée, avec rate caséuse, périsplénite, et lésions caséuses des deux poumons.

Le cobaye S (n° 725, poids 412 grammes) montre un envahissement ganglionnaire complet, et une abcédation à la cuisse inoculée ; la rate et le foie sont parsemés de placards caséux ; le poumon est envahi par une tuberculose miliaire.

Le cobaye D (n° 735, poids 352 grammes) présente un abcès à la cuisse droite, une rate grosse, sans caséification, et un foie légèrement atteint ; comme toujours le poumon est bourré de granulations.

Environ deux mois après l'inoculation, le 15 septembre, deux cobayes traités sont examinés à la suite de la mort de l'un des deux.

Le cobaye S (n° 729, poids 262 grammes) meurt cachectisé ; les ganglions sont caséux, et il y a un immense placard caséux à la cuisse inoculée ; la rate est grosse, granuleuse ; le foie est caséux, de même que les poumons.

Le cobaye D (n° 732, poids 362 grammes) a de petits ganglions, une rate petite sans granulation apparente, un foie à granulations, et un poumon à nodules caséux.

Nous n'avons pas ici de témoin ; cependant les lésions généralisées, évidentes des témoins précédents peuvent encore servir dans ce cas.

Nous avons alors décidé de laisser évoluer la tuberculose des trois derniers cobayes de cet essai.

Dix jours plus tard, le 25 septembre, un cobaye S (n° 730, poids 307) meurt. Les ganglions sont nombreux, mais petits ; la rate est grosse, avec peu de granulations ; le foie est gros, rougeâtre, parsemé de nodules caséeux, de même que les poumons.

Enfin le 10 octobre, le dernier témoin (n° 740, poids 359 grammes) meurt de tuberculose généralisée de Villemain.

Il nous reste encore un cobaye (n° 734) traité à tous les jours par 250 milligrammes de Dagenan, ayant de gros ganglions inguinaux, mais par ailleurs se portant bien avec un poids de 489 grammes, cinq mois après l'inoculation assez considérable de 0.1 de milligrammes de bacille de Koch.

CONSIDÉRATIONS ET CONCLUSIONS

1° — Si nous considérons les résultats de cet essai sur les sulfamidés, nous constatons tout d'abord que plusieurs des cobayes traités par le sulfonamide sont morts avant temps pour ainsi dire, tandis que nous n'avons observé aucune mortalité spontanée chez le lot d'animaux traités par le Dagenan.

D'autre part, il semble que les sulfamidés qui ont une action bactériostatique évidente sur le développement *in vitro* du bacille de la tuberculose, agissent également sur la multiplication *in vivo* de ce même bacille.

Nous avons, en effet, obtenu avec un sulfonamide des résultats approximativement les mêmes que ceux de Buttle et Parish, tandis qu'avec l'(amino-phényl-sulfamido) pyridine l'inhibition première est plus rapide, et de durée plus longue chez le cobaye comme en témoignent les protocoles donnés plus haut et notre dernier survivant.

D'après Paraf, un cobaye inoculé à doses massives, comme le furent les nôtres, a une survie de huit à dix semaines, ce que confirme la mort de notre dernier témoin survenue deux mois et demi après l'inoculation.

On peut donc, sans aucun doute, attribuer la survie de notre dernier animal au traitement par le corps 693.

Nous tenons à faire remarquer en toute franchise, sans l'expliquer, l'atteinte précoce et anormale des poumons chez nos cobayes traités par la sulphapyridine tandis que, ainsi que l'a signalé Remlinger, « l'atteinte pulmonaire est tardive, manque souvent, ou est très discrète ».

2° — Il nous a semblé intéressant d'effectuer, suivant la méthode modifiée de Marshall, le dosage des sulfamidés à l'état *libre* dans le sang du cobaye, étant donné que suivant F. K. Marshall Jr., cet animal « acétyle » une bien plus grande proportion du médicament que ne le fait l'homme, et que le produit acétylé est moins actif.

Après ingestion de 500 milligrammes de sulfonamide par un cobaye de 500 grammes, on retrouve après 24 heures, un taux moyen de 1.02 milligramme % du produit libre, et pour une ingestion de 250 milligrammes, une moyenne de 0.827 mgr. %.

Par ailleurs, nous avons trouvé dans les mêmes conditions, avec le Dagenan, un taux moyen de 11.5 milligrammes % des 500 milligrammes, et de 4.25% pour une ingestion de 250 milligrammes.

Les meilleurs résultats obtenus avec la sulfamidopyridine semblent donc venir de ce que ce médicament s'élimine moins rapidement, et persiste plus longtemps à l'état libre, actif (Marshall, Emerson, Curting) dans le sang du cobaye.

3° — Pour terminer, quoique d'après Fourneau, il y ait lieu d'espérer obtenir des résultats dans la tuberculose humaine, nous ne croyons aucunement, ici du moins, pouvoir conclure de l'animal à l'homme.

Et la démonstration vient de nous en être donné par Allison et Myers de New-York, qui ont traité avec les sulfamidés quelques tuberculeux pulmonaires, sans aucun résultat apparent.

BIBLIOGRAPHIE

WHITBY. *The Lancet*, 1 : 1210, 1938.

NITTI, BOVET, DEPIERRE. *C. R. Soc. Biol.*, 124 ; 1 : 16, 1937.

COLEBROOK, BUTTLE, O'MEARA. *The Lancet*, 2 : 1323, (5 déc.) 1936.

WHITBY. *The Lancet*, 1 : 1517, 1937.

- FOURNEAU, TRÉFOUEL et TRÉFOUEL, NITTI et BOVET. *C. R. Soc. Biol.*, **120** ; 36 : 756, 1936.
- TRÉFOUEL, NITTI et BOVET. *C. R. Soc. Biol.*, **120** ; 36 : 756, 1935.
- FOURNEAU. Compte rendu du premier congrès international de l'association des microbiologistes de langue française. Octobre 1938.
- COURMONT, MOREL et PÉRIER. *C. R. Soc. Biol.*, **129** ; 30 : 663, 1938.
- RIST, BLOCH et HAMON. *C. R. Soc. Biol.*, **130** ; 10 : 976, 1939.
- RIST. *C. R. Soc. Biol.*, **130** ; 10 : 972, 1939.
- RICH et FOLLIS. *John Hopkins Hosp. Bull.*, **62** : 77, 1938.
- BUTTLE et PARISH. *British Medical Journal*, Oct. 1938.
- SAENZ et COSTIL. Diagnostic bactériologique de la tuberculose. Masson éd., Paris, 1938.
- HALPERN, DUREL, DUBOST et ALLINNE. *C. R. Soc. Biol.*, **130** ; 8 : 755, 1939.
- J. PARAF. La tuberculose expérimentale du cobaye. Masson éd., Paris, 1939.
- GRADWOHL. Clinical laboratory methods and diagnosis. McAinsb éd., Toronto, 1938.
- MARSHALL, EMERSON, CUTTING. *J. A. M. A.*, **108** : 953, 1937.
- ALLISON et MYERS. *J. A. M. A.*, **113** : 1631, 1939.
-

CONTRIBUTION
À L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DES MÉNINGITES AIGÜES
PAR LES DÉRIVÉS SULFAMIDÉS

par

J.-B. JOBIN

Chef du Service de médecine à l'Hôtel-Dieu

et

R. LESSARD

Chef de Clinique à l'Hôtel-Dieu

Il nous a paru intéressant de passer en revue les résultats que nous avons obtenus à date dans le traitement des méningites aiguës par certains dérivés sulfamidés.

Depuis la fin de février 1939, nous avons eu l'occasion de traiter cinq patients atteints de méningites aiguës.

Les observations de ces différents malades seront d'abord résumées. Nous ferons ensuite leur bilan thérapeutique et nous nous permettrons d'en tirer quelques conclusions.

PREMIÈRE OBSERVATION

Irène L., 12 ans, est admise dans le service de Médecine de l'Hôtel-Dieu le 27 février 1939. Elle se présente avec un syndrome méningé

net : céphalée, délire, vomissements, constipation. La famille nous raconte qu'un frère de la petite a fait un épisode méningé? il y a une dizaine d'années et qu'il a guéri sans traitement.

La maladie actuelle a débuté cinq jours auparavant sans aucun prodrome. L'enfant fut terrassée au retour de sa classe et présenta sans cause apparente des vomissements. On crut à une grippe, mais par la suite la persistance du délire effraya les parents qui firent venir un médecin. Celui-ci ordonna le transport de l'enfant à l'hôpital.

À l'examen, on constate de la raideur marquée de la nuque. Les signes de Kernig et de Brudzinski sont nettement positifs. Raie méningée rouge. Herpès au niveau du nez. Ni pétéchies, ni arthralgies. Le reste de l'examen normal.

Une ponction lombaire pratiquée le 28 février 1939 ramène un liquide purulent, contenant 1 gr. 50 d'albumine et des méningocoques.

La thérapeutique suivante est dès lors mise en œuvre. Le poids de l'enfant est d'environ 72 livres. Les sulfamidés sont administrés par la bouche à raison de quarante-cinq grains par jour avec une dose égale de bicarbonate de soude. On utilise le 1162 F. En plus trente c. c. d'une solution à 6% de Solu-Septazine sont administrés par voie intra-musculaire et cinq c. c. par voie intra-rachidienne. Cette thérapeutique intensive est continuée durant huit jours et très bien supportée.

Les méningocoques disparaissent au bout de 24 heures et ne réapparaissent pas au cours des neuf ponctions lombaires ultérieures que subit la malade.

Au bout de huit jours, on suspend les injections rachidiennes et au bout de douze jours, les injections intra-musculaires de Solu-Septazine. L'absorption buccale du 1162 F est continuée durant trois semaines au même dosage. Les doses sont ensuite abaissées à trente puis à quinze grains par jour.

La malade quitte le service guérie après trente-trois jours d'hospitalisation sans aucune séquelle.

Il est à remarquer que les sulfamidés chez cette petite malade ont été remarquablement bien tolérés et qu'elle n'a pas reçu de sérum anti-méningococcique.

DEUXIÈME OBSERVATION

Maurice C., 19 ans, est admis dans le service privé de l'Hôtel-Dieu et traité par l'un de nous. Il est amené par son médecin dans la soirée du 3 mars 1939 en plein état de méningite. Il présente une température de 103° F, une contracture invincible, un état général mauvais. La maladie a débuté insidieusement huit jours auparavant.

Une ponction lombaire est pratiquée immédiatement et ramène un liquide purulent. Ce liquide n'est pas envoyé au laboratoire parce qu'on attend au lendemain matin pour en prélever un nouvel échantillon. Le traitement est immédiatement commencé. Le lendemain matin, une nouvelle ponction lombaire ramène un liquide déjà moins trouble et qui, examiné, donne une absence complète de microbes.

Le traitement est superposable à celui de la première observation. Par la bouche, sont absorbés chaque jour quarante-cinq grains de sulfamidés avec une dose égale de bicarbonate de soude.

Dix ponctions lombaires avec injections intra-rachidiennes de cinq c. c. de Solu-Septazine et des injections quotidiennes intra-veineuses de dix c. c. de Solu-Septazine sont pratiquées. Les doses sont abaissées après une quinzaine de jours de traitement. L'état général s'améliore graduellement et rapidement. Le malade quitte l'hôpital guéri après vingt-cinq jours d'hospitalisation.

Malgré que nous n'en ayons pas la preuve, il semble bien que nous avons eu affaire à une méningite cérébro-spinale. Ce malade n'a pas reçu de sérum anti-méningococcique.

TROISIÈME OBSERVATION

Mme L. P., 23 ans, est admise le 16 mai 1939 dans le service de Médecine de l'Hôtel-Dieu. Elle accuse des douleurs intenses à la tête, une raideur marquée de la nuque, a de la température, et se plaint constamment.

Le diagnostic de méningite est porté. La ponction lombaire ramène un liquide louche, l'albuminorachie est de 3 gr. 10. L'ensemencement du liquide donne une culture pure de méningocoques.

Contrairement aux observations précédentes, au point de vue thérapeutique, la ligne de conduite est un peu modifiée. Vingt-cinq c. c. de Solu-Septazine sont injectés chaque jour : cinq c. c. par voie intrarachidienne et vingt c. c. par voie intra-musculaire. Neuf ponctions lombaires sont pratiquées. Et le malade absorbe du Dagenan par la bouche : cent cinquante grains le premier jour, cent cinq grains le deuxième jour, quatre-vingt-dix grains durant onze jours. La dose du médicament est alors baissée à quarante-cinq grains, mais deux jours après on la reporte à quatre-vingt-dix grains, car la température réapparaît, l'état général devenant moins bon. Ce n'est que graduellement que l'on abaisse les doses. La malade quitte le service guérie après vingt-cinq jours d'hospitalisation.

Il s'agit d'une forme sévère de méningite cérébro-spinale avec une petite rechute, qui a bien réagi à la médication. 1,860 grains de Dagenan furent absorbés et bien tolérés, sans aucun incident sauf une cyanose épisodique et très modérée d'ailleurs. Une dose égale de bicarbonate de soude a été adjointe au Dagenan.

Cette cyanose ne demeura que quelques jours au moment de l'acmé des phénomènes infectieux et disparut seule, bien que les doses des sulfamidés fussent demeurées les mêmes.

QUATRIÈME OBSERVATION

Yvonne L., 17 ans, entre à l'hôpital le 31 août 1939. En pleine période des vacances elle se sent fatiguée, somnolente, elle se couche et tombe rapidement en plein coma. Cinq jours après le début de ses troubles, elle entre dans le service de Médecine de l'Hôtel-Dieu avec un syndrome méningé net.

La ponction lombaire donne un liquide rouge, sale, opaque. L'albumine est à 0 gr. 90%. Les leucocytes sont à 5020.8 par mm³, avec 95% de polynucléaires. Au cours des ponctions lombaires successives, les polynucléaires diminuent progressivement pour n'être plus, le 18 septembre 1939, que 8.75% avec 32 leucocytes par mm³.

Cependant malgré lesensemencements sur gélose, bouillon, sérum coagulé, milieu de Lœwenstein, aucun microbe ne fut retrouvé dans le

liquide céphalo-rachidien. Il s'agit d'une méningite aiguë de cause indéterminée.

Le traitement institué fut une variante de l'observation précédente. Au début dix c. c. de Solu-Septazine intra-musculaire et dix c. c. de Solu-Septazine intra-veineuse furent journellement administrés. Et ce n'est que le septième jour, alors que la malade était plus consciente, que le Dagenan fut ajouté par voie buccale. La dose journalière de quatre-vingt-dix grains ne fut pas dépassée ici et la malade ne prit du Dagenan que dix jours.

Elle guérit et laisse l'hôpital après un séjour d'un mois.

CINQUIÈME OBSERVATION

Madame X., 62 ans, patiente privée de l'un de nous, fait un frisson solennel le 5 mars 1939 à dix heures du soir, vomit trois fois dans la nuit, présente de la diarrhée. Le lendemain matin, elle accuse surtout de fortes douleurs dans les bras et dans les jambes. Vue à ce moment, on croit à une grippe sévère et on prescrit un traitement *ad hoc*.

Au cours de la journée, un purpura à localisations brachiale et cervicale fait son apparition.

Le début se caractérise donc ici par un purpura avec absence de syndrome méningé mais avec un état infectieux indéniable et une atteinte sévère de l'état général dès les premières heures de la maladie. C'est pratiquement par acquit de conscience que l'on pratique une ponction lombaire chez cette malade. On retire un liquide louche, purulent ; l'albuminorachie est de 12 gr. Les méningocoques foisonnent dans le liquide. Les globules blancs sont au nombre de 33,642 dans le sang.

Malgré toutes les thérapeutiques : Solu-Septazine par les différentes voies, deux injections de sérum anti-méningococcique, l'état général de la malade s'altère rapidement, les taches purpuriques se multiplient et le décès survient quatre jours après le début des premiers symptômes.

Ces cinq observations prêtent à quelques commentaires. Nous constatons que les âges de nos méningitiques vont de 12 à 62 ans. Trois

de ces malades ont été concurremment hospitalisés à l'Hôtel-Dieu de Québec et vu qu'un sujet faisait partie du personnel hospitalier, l'hypothèse d'une contagion possible paraît vraisemblable.

Au point de vue de l'espèce microbienne, dans trois observations (1, 3, 5), le méningocoque de Weichselbaum fut identifié. Dans une autre (observation 2), l'origine méningococcique ne paraît pas faire de doute. Seule l'origine microbienne de l'observation 4 ne put être retrouvée.

LES MÉDICAMENTS UTILISÉS

Nous nous sommes servi uniquement des sulfamidés suivants :

a) Le 1162 F *per os* : para-amino-phényl-sulfamide (J. et Mme Tréfouel).

b) La Solu-Septazine Poulenc : p (y. phényl-propyl-amino) phényl-sulfamide a-y disulfonate de soude. C'est une solution à 6% d'un dérivé complexe du 1162 F. Nous l'avons injectée par voies intra-veineuse, intra-musculaire et intra-rachidienne.

c) Le Dagenan Poulenc (M. & B. 693) *per os* : a (p-amino-phényl-sulfamido)-pyridine.

La médication a été très bien tolérée dans chaque cas et nous n'avons eu à déplorer ni accident, ni incident de quelque nature que ce soit. L'absorption buccale d'un dérivé sulfamidé était toujours accompagnée d'une dose identique de bicarbonate de soude. Nous n'avons injecté aucun alcalin. Il nous a semblé cependant qu'après un certain nombre d'injections intra-rachidiennes de produits sulfamidés, il apparaissait une réaction méningée d'origine médicamenteuse, réaction qui disparaissait avec la cessation des injections.

LES RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES

En ce qui regarde les résultats thérapeutiques, nous avons eu quatre guérisons et un décès, soit 80% d'évolutions heureuses. Sur un aussi petit nombre de cas, un tel pourcentage n'a certes qu'une valeur relative. Néanmoins, il nous semble qu'un tel résultat peut retenir l'attention.

WAGHELSTEIN sur une série de cent six malades traités avec le sérum et la sulphanilamide a eu 18% de mortalités.

Il ne faut pas perdre de vue que les quatre malades guéris ont été traités uniquement avec des sulfamidés et qu'ils n'ont pas reçu de sérum anti-méningococcique.

Il convient de remarquer cependant que l'usage de la sérothérapie anti-méningococcique était passablement discrédité en certains milieux, à tel point qu'en 1931, MADSEN, devant l'Office d'Hygiène de la Société des Nations se demandait s'il y avait lieu de poursuivre la fabrication du sérum anti-méningococcique.

Malgré tout, l'un de nous écrivait, fin 1936, après MARQUEZY, que la sérothérapie restait l'arme essentielle du traitement dans les méningites cérébro-spinales (JOBIN, PAQUET). C'était donc avouer les demi-succès de la vaccinothérapie, de l'endoprotéinothérapie, et de la chimiothérapie acridinique seule connue alors, toutes ressources thérapeutiques qui tentaient de suppléer aux déficiences de la sérothérapie.

Une arme thérapeutique nouvelle et de maniement facile est mise à notre disposition dans le traitement des méningites aiguës. Souhaitons que les espoirs que nous fondons sur elle ne seront pas déçus.

Et nous en sommes là. Nous nous contenterons pour aujourd'hui d'enregistrer les résultats, quitte à revenir plus tard sur le même sujet, si les circonstances nous le permettent.

BIBLIOGRAPHIE

- CARLES, Jacques. Précis de Thérapeutique appliquée. G. Doin & Cie, 1939.
- JOBIN, J.-B. et PAQUET, Berchmans. Considérations thérapeutiques sur les méningites aiguës. *Laval Médical*, No 10, Vol. 1, 1936.
- MARQUEZY (in Loeper). Traitement de la méningite cérébro-spinale. *Thérapeutique médicale* T. VIII. Masson 1935.
- MARQUEZY, LAUNAY et Mlle MAGE. Méningites cérébro-spinales à méningocoques traitées exclusivement par le 1162 F. Deux cas de guérison. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 1459, 1938.
- WAGHELSTEIN, J. M. Sulphanilamide in the treatment of 106 patients with meningococcic infections. *J. A. M. A.*, 111 : 2172, 1938.
-

LE TRAITEMENT DES PNEUMOPATHIES AIGÜES

PAR LE DAGENAN

par

Renaud LEMIEUX

Chef du Service de Médecine à l'Hôpital du Saint-Sacrement

Antonio MARTEL et Guy DROUIN

Assistants à l'Hôpital du Saint-Sacrement

À côté du traitement classique, longtemps resté en honneur, dont les éléments étaient la saignée, la révulsion, les médications expectorante, tonique, cardiaque, antipyrétique et anti-infectieuse générale, deux procédés de thérapeutique anti-infectieuse à action spécifique ont été employés dans la lutte contre la pneumonie, et plus communément les pneumopathies aiguës : ce sont la vaccinothérapie polyvalente et la sérothérapie. Elles ont fourni des résultats très encourageants, mais la naissance, il y a plus de deux ans, de la chimiothérapie par les sulfamidés les a bientôt supplantées.

Moins d'un an plus tard, la substitution aux premiers dérivés soufrés d'un produit pyridiné, le Dagenan (ou M. & B. 693), faisait prévoir que ce dernier aurait une action quasi-spécifique vis-à-vis du pneumocoque, agent causal de la pneumonie et de la plupart des pneumopathies aiguës, tout en demeurant aussi actif que ses prédécesseurs contre les microbes qui peuvent s'y associer. Les conclusions des nombreux

travaux, tant expérimentaux que cliniques, dont a été inondée la littérature médicale depuis cette découverte, démontrent assez clairement l'efficacité du Dagenan pour dispenser d'en faire à nouveau la preuve, et justifient que nous nous contentions au cours de ce travail de vous communiquer les résultats qu'il nous a permis d'obtenir et d'en tirer, si possible, des indications pratiques.

Elles résumeront les constatations faites au cours du traitement de 50 cas de pneumopathie aiguë, chiffre qui ne totalise pas le nombre de sujets admis à l'hôpital pour cette affection depuis le début de l'année 1939, une partie d'entre eux ayant été traités par la vaccinothérapie polyvalente, le sérum de lapin, le S. U. P. 36 ou des produits sulfamidés autres que le Dagenan. Les formes cliniques sont réparties en congestions pulmonaires actives : 37 cas ; pneumonies : 7 cas ; et broncho-pneumonies : 6 cas. Le petit nombre de cas de pneumonie concorde avec l'observation que nous faisons, depuis quelques années, de sa fréquence notablement diminuée.

De nos malades, 34 étaient du sexe masculin et 16 du sexe féminin ; leur âge s'échelonne entre 8 et 69 ans. La tableau I indique le nombre de cas suivant les divers groupes d'âge, par périodes de dix années ; en résumé, 33 étaient âgés de 39 ans ou moins, et 17 de 40 ans ou plus.

TABLEAU I

Âge	Nombre de cas
De 7 à 9 ans	6
De 10 à 19 ans	12
De 20 à 29 ans	11
De 30 à 39 ans	4
De 40 à 49 ans	10
De 50 à 59 ans	4
De 60 à 69 ans	3
Total	50

Les résultats de tout traitement des affections pulmonaires aiguës sont d'autant plus intéressants et significatifs et leur appréciation est d'autant plus juste que les malades y ont été soumis plus précocement après le début des manifestations cliniques. De notre série de malades, 41 étaient atteints depuis 1 à 4 jours lorsqu'ils sont arrivés à l'hôpital, et 9 en étaient au cinquième, septième ou neuvième jour de la maladie (tableau II).

TABLEAU II

Nombre de jours de maladie à l'entrée	Nombre de cas
1 jour	7
2 jours	18
3 "	12
4 "	4
5 "	4
7 "	2
8 "	2
9 "	1
Total	50

Si tous ceux qui se sont intéressés à l'action du Dagenan dans les pneumopathies aiguës s'accordent à dire qu'il doit figurer au premier plan de l'arsenal thérapeutique de ces affections, par contre plusieurs d'entre eux diffèrent d'opinion quant à la posologie. En Angleterre, Whitby recommande de donner 2 gms à l'arrivée, de répéter cette dose 4 heures plus tard, et de continuer à raison de 1 gm. à toutes les 4 heures, mode qui totalise 23 gms pour une semaine de traitement. La posologie conseillée par Evans et Gaisford est semblable, sauf qu'ils ne donnent une dose de 2 gms qu'à l'arrivée ; la dose totale moyenne donnée dans 100 cas fut de 25 gms. Aux États-Unis, Plummer et Ensworth ont publié une étude de 270 cas ; ils ont administré le médicament suivant la méthode de Evans et Gaisford jusqu'à un total de 16 gms qu'ils ont dû dépasser quelques fois. Meakins et Hanson, de Montréal, ont traité

30 cas selon la méthode préconisée par Whitby, mais contrairement à cet auteur, à la fin du traitement, c'est-à-dire après que la température est demeurée normale pendant 48 heures, ils espacent les doses de 6 heures au lieu de 4. Le travail de Graham et ses collaborateurs, de Toronto, est certainement le plus intéressant qui ait été publié au Canada, et la posologie qu'ils suggèrent est celle qui diffère le plus des autres. Comme les auteurs précités, ils administrent le Dagenan à intervalles de 4 heures, mais contrairement à eux ils interrompent au besoin le sommeil de leurs malades ; chaque dose est de 2 gms durant les 24 premières heures, de 1.50 gm. durant les 24 heures suivantes et de 1 gm. pendant 24 à 48 heures ; à ce moment, si la température s'est maintenue à peu près normale durant la période comprise entre les 36ième et 72ième heures suivant le début du traitement, chaque dose est diminuée à 0.50 gm. et continuée à toutes les 4 heures pendant 3 ou 4 jours ; dans la majorité des cas qu'ils rapportent, la dose totale a été de 39 gms : elle dépasse d'une quinzaine de gms celle des autres auteurs.

L'établissement de la plupart des posologies que nous venons de comparer a été basé sur la recherche de la concentration sanguine du produit chimique ; ces dosages n'ont pas été effectués au cours de nos observations. Il semble que ceux qui en ont fait s'accordent à admettre que la médication produit les meilleurs résultats lorsque le taux de sa concentration dans le sang est maintenu au voisinage de 7 à 8 milligrammes par 100 c.c.

Au moment où dans les revues médicales nous avons pris connaissance de quelques-unes des posologies que nous avons mentionnées, le traitement d'une partie de nos 50 cas de pneumopathies aiguës par le Dagenan était terminé ; le médicament avait été administré par doses fractionnées variant de $\frac{1}{2}$ à 2 gms, à des doses quotidiennes fortes, moyennes ou faibles, et à intervalles allant de 2 à 6 heures. Comme les résultats jusqu'alors obtenus étaient comparables à ceux rapportés, nous n'avons pas modifié notre ligne de conduite, de sorte que les conclusions pratiques suggérées par ce travail auront quelque valeur.

D'une manière générale, pour chaque cas, la quantité des doses fractionnées n'a pas varié, non plus que le nombre d'heures séparant les moments de leur administration, tant que la défervescence ne s'est pas

produite ; au delà de ce point, la médication a été continuée pendant un à deux jours à la dose de 0.50 gm. à toutes les 6 heures.

D'un cas à l'autre les intervalles des doses fractionnées, qui furent le plus souvent de 1 gm., ont varié : ils ont été de 2, 3, 4, 5 ou 6 heures. Les chiffres indiquant les quantités extrêmes administrées par 24 heures sont 2 et 17 ; parmi les chiffres intermédiaires, 4 gms et 6 gms furent les doses quotidiennes les plus fréquentes, les premières se rencontrant dans 12 cas et les secondes dans 13 cas (tableau III).

TABLEAU III

Dose des 24 heures	Nombre de cas
2 grammes	5
3 "	8
4 "	12
5 "	6
6 "	13
8 "	2
9 "	2
10 "	1
17 "	1
Total	50 cas

Avec cette posologie variée, la dose quotidienne moyenne a été de 4 gms ; la dose totale moyenne a été de 16 gms, les doses totales extrêmes étant de 6 et 52 gms. Il est à remarquer que nos chiffres moyens sont inférieurs à presque tous ceux relevés dans la littérature médicale récente ; Cain, Cattani et Sikorav ont publié des chiffres identiques dans la *Presse Médicale*.

La bouche est la voie d'administration préférée des thérapeutes, la voie parentérale ne devant être utilisée que comme complémentaire ou suppléante en cas d'intolérance gastrique ; 38 de nos malades n'ont

pris le Dagenan que par la bouche, 10 l'ont reçu par voie parentérale, et dans 2 cas les deux voies ont servi simultanément.

Au point de vue des accidents dus au médicament, nous n'avons observé que de la cyanose, de l'intolérance gastrique et des troubles nerveux. La cyanose a été rencontrée dans 12% des cas, sans aucune conséquence grave. L'intolérance gastrique s'est montrée beaucoup plus fréquente : la moitié de nos malades ont eu des nausées qui se sont accompagnées de vomissements légers dans 20% des cas et de vomissements persistants dans 14% des cas. Pour prévenir ces manifestations d'intolérance gastrique, on doit associer les alcalins au produit chimique ; Graham propose de les combattre par des lavements de chloral, de bromure de potassium ou de paraldéhyde dans de l'huile d'olive. Chaque fois que nous avons cru devoir nous servir de la voie parentérale, le produit a été injecté à une dose équivalente à celle qui était donnée par la bouche ; aucune injection n'a provoqué d'escarre, mais le contenu de chaque ampoule de Soludagenan de 3 c.c., renfermant 1 gm. de produit actif, a été additionné de 2 c.c. d'eau distillée ou de sérum physiologique avant d'être injecté en masse musculaire profonde.

Dans 3 cas, nous avons noté des troubles psychiques sous forme de confusion ou d'agitation ; comme ces troubles se rencontrent fréquemment dans l'affection en cause, il est difficile d'affirmer qu'ils étaient attribuables au Dagenan ; cependant, il nous paraît que ce n'est pas impossible, car nous avons observé des symptômes analogues au cours de traitement d'affections apyrétiques telles que l'urétrite gonococcique aiguë, le rhumatisme blennorragique chronique, et ils ont cessé avec la suppression du médicament.

Bien que le traitement de notre groupe de 50 cas ait été conduit suivant une posologie variée, tantôt plus forte, tantôt beaucoup plus faible que celle qui a été préconisée par la plupart de ceux qui se sont intéressés à la question, les résultats que nous avons obtenus sont identiques aux leurs : la défervescence s'est produite dans le même délai, la durée du traitement a été sensiblement la même et notre taux de mortalité n'est pas supérieur au leur.

Dans 18 cas, soit 36%, la défervescence a été constatée entre 12 et 24 heures après le début du traitement, dans 11 cas, soit 22%, entre

24 et 36 heures, et dans 13 cas, soit 26%, entre 36 et 48 heures. En même temps que la température s'abaisse vers la normale, le pouls et la respiration se ralentissent, la toux et l'expectoration diminuent, le malade est souvent euphorique et l'état général s'améliore rapidement ; les signes physiques diminuent d'intensité et parfois d'étendue, mais persistent quelques jours, en moyenne 4 ou 5, après la disparition des signes fonctionnels.

TABLEAU IV

Durée de la défervescence	Nombre de cas
12 heures	3
18 "	1
24 "	14
36 "	11
48 "	14
3 jours	2
4 "	2
5 "	1
7 "	1
13 "	1
Total	50 cas

La durée moyenne du traitement a été de 4 jours ; quant à la durée de la maladie, c'est-à-dire la période comprise entre le début de la maladie et la disparition des signes fonctionnels et physiques, elle a été en moyenne de 11 jours. Il est à noter que pendant les quelques jours qui suivent la suppression du Dagenan les malades sont anorexiques et en proie à une grande lassitude, symptômes qui paraissent bien devoir être attribués au médicament.

D'après 50 cas, notre taux de mortalité est de 6%. Le premier cas de mort concernait une femme, âgée de 47 ans, admise à l'hôpital au huitième jour d'une broncho-pneumonie compliquée d'un léger épanchement pleural gauche. Son état était très mauvais, son cœur défaillant avec une tension artérielle de 80/60. Elle a pris une dose de 4 gms de Dagenan pendant deux jours ; la défervescence s'est produite au bout de 36 heures ; cependant son cœur a continué de défaillir malgré les injections de ouabaine, pour cesser de battre deux jours plus tard.

Le second cas était celui d'un homme, âgé de 68 ans, admis 18 jours plus tôt pour un néoplasme gastrique avec métastase médullaire et paraplégie. Au cours de son séjour il a développé une broncho-pneumonie ; le Dagenan a été prescrit à la dose de 4 gms qu'il a pris pendant 3 jours ; la défervescence s'est produite après 24 heures et il est mort 13 jours plus tard, sans que la température se soit élevée de nouveau au-dessus de la normale, à la suite du progrès de l'affection qui avait motivé son admission.

Le troisième cas de mort est survenu chez un homme de 65 ans qui a été atteint de broncho-pneumonie 2 jours après avoir subi une prostatectomie (deuxième temps). Il a pris 32 gms de Dagenan en 3 jours, la dose des premières 24 heures ayant été de 17 gms. La défervescence s'est produite le troisième jour, les signes fonctionnels et physiques sont disparus et il est décédé 15 jours plus tard d'asystolie et urémie avec azotémie de 2 gms au litre. Ces cas étaient donc particulièrement graves, et l'on peut dire que tout autre traitement n'aurait pas donné de meilleur résultat.

Nous nous sommes intéressés à comparer les résultats dont nous venons de vous faire part avec ceux que nous avaient fournis d'autres traitements des affections pulmonaires aiguës. Nous remercions notre médecin-interne, le docteur M. Huot, qui a bien voulu relever 50 dossiers de malades traités suivant les moyens classiques, 25 dossiers de malades traités par la vaccination polyvalente, et 25 dossiers de patients traités par le S. U. P. 36, produit chimique ayant quelque analogie avec les dérivés souffrés. Ces 100 malades n'ont pas tous été traités au cours de la même saison, il peut cependant y avoir quelque intérêt à les rapprocher, et nous avons inscrits au tableau suivant (V) les chiffres comparatifs.

TABLEAU V

Traitement	No. de malades	Durée moy. de la défervescence	Durée moy. séjour à l'hôpital	Taux de mortalité	Durée de la maladie
Traitement classique....	50	4 jrs	15 jrs	17%	12 jrs
Vaccination polyvalente..	25	4½ jrs	23 jrs	0%	11½ jrs
S. U. P. 36....	25	4½ jrs	12 jrs	0%	11½ jrs
Dagenan.....	50	36 hrs	12 jrs	6%	11 jrs

Si nous pouvons comparer le taux de mortalité du traitement classique avec celui du traitement par le Dagenan, il n'en va plus de même pour ceux des deux autres modes de traitement, parce que le nombre de cas où ils ont été employés ne totalise que la moitié des cas traités classiquement ou par le Dagenan ; de plus lorsque chaque groupe de 25 malades a reçu du vaccin ou du S. U. P. 36, c'était au moment où nous commençons à employer le Dagenan, et alors, si un cas paraissait d'une certaine gravité, le médicament nouveau était prescrit. Le traitement par le sérum de lapin ne figure pas dans ce tableau parce que nous ne l'avons injecté que 3 fois ; dans un cas la défervescence s'est produite 12 heures plus tard et dans les 2 autres cas 24 heures plus tard.

À la lumière des recherches relatives à la concentration sanguine au cours de l'administration du Dagenan, il semble que pour obtenir le taux qui a paru nécessaire, il importe de donner les doses initiales plus rapprochées, et que pour maintenir le taux établi, les doses subséquentes n'ont pas besoin d'être très hautes. Vers la fin d'octobre dernier, à Ottawa, Graham a dit qu'il avait modifié sa posologie dans ce sens ; maintenant il donne 2 gms à l'arrivée du malade, il répète 2 gms 2 heures plus tard, et au bout de 4 heures il commence à donner 1 gm. à toutes les 4 heures, mode qui totalise 9 gms pour la première journée, et 6 gms pour les suivantes.

Il y a quelques semaines, nous nous sommes arrêtés à une posologie basée sur ces principes, en nous guidant sur les chiffres obtenus pour le traitement de notre groupe de 50 cas au point de vue des doses quotidiennes et totales moyennes. À l'arrivée, de manière à ménager l'estomac, nous injectons le contenu d'une ampoule de Soludagenan, soit 1 gm., pratique qui peut être facilement suivie à domicile ; 2 heures plus tard, le malade prend 1 gm. par la bouche, soit 2 comprimés, et 4 heures plus tard il prend 0.75 gm., soit 1½ comprimé, dose qui est répétée aux 4 heures. De cette façon la dose des premières 24 heures est de tout près de 7 gms, et celle des jours suivants de 4.50 gms. Lorsque la température s'est maintenue normale pendant 24 heures, nous diminuons la dose à 0.50 gm. à toutes les 4 heures, durant 24 à 48 heures.

À date, 10 cas ont été traités suivant cette posologie et les résultats, confirmés ici aussi par la seule évolution clinique, concordent avec ceux que nous avons obtenus antérieurement.

BIBLIOGRAPHIE

- CAIN, A., CATTAN et SIKORAV, H. Note sur le traitement des pneumococcies aiguës par la p-amino-phényl-sulfamide. *Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1938, vol. I, p. 618.
- CAIN, A., CATTAN et SIKORAV, H. Le traitement de la pneumonie par la p-amino-phényl-sulfamide. *La Presse Médicale*, 1938, p. 1714.
- MEAKINS et HANSON. The treatment of pneumococcic pneumonia with sulfapyridine. *Can. Med. J. Ass.*, 1939, vol. 40, p. 333.
- GRAHAM, Duncan, WARNER, W. P., DAUPHINEE, J. A., et DICKSON, R. G. The treatment of pneumococcal pneumonia with Dagenan (M. & B. 693). *Can. Med. J. Ass.*, 1939, vol. 40, p. 325.
- KILGOUR, J. M. The treatment of pneumococcic pneumonia with sulfapyridine (Dagenan). *Can. Med. J. Ass.*, 1939, vol. 41, p. 445.
- LONG PERRIN, H. Mode of action, clinical use and toxic manifestations of sulfanilamide. *Amer. Med. J. Ass.*, 1939, vol. 112, n° 2, p. 115.
- OSGOOD, E. E. A comparative study of the effects of sulfanilamide and anti-pneumococcus serum on the course of experimental pneumococcic infections. *Arch. of Int. Medicine*, 1938, vol. 62, p. 181.

- GAISFORD et EVANS. Parenteral therapy with M. & B. 693 soluble. *Lancet*, 1939, vol. 2, n° 2.
- ANDERSON, COOPER, CAIRNS et BROWN. Sulphapyridine in treatment of pneumococcus (type II) pneumonia. *Lancet*, vol. 2, 1939, n° 15.
- ROMCKE et VOGT. Pneumonia treated with M. & B. 693. *Lancet*, 1939, vol. 2, n° 15.
- PLUMMER et ENSWORTH. Sulphapyridine in the treatment of pneumonia. *Amer. Med. J. Ass.*, 1939, vol. 113, n° 21, p. 1847.
- WHITBY, L. E. Chemotherapy of pneumococcal and other infections with 2 (p-amino-benzene-sulfamide) pyridine. *Lancet*, 1938, 1 : 1210.
- DYKE et REID. Treatment of lobar pneumonia with M. & B. 693. *Lancet*, 1938, 1 : 1157.
- FLIPPIN et PEPPER. The use of 2 (p-amino-benzene sulfonamide) pyridine in the treatment of pneumonia. *Amer. J. Med. Sc.*, 1938, 196 : 509.
- FLIPPIN, LOCKWOOD et PEPPER. The treatment of pneumococcic pneumonia with sulphapyridine. *Amer. Med. J. Ass.*, 1939, 112 : 529.
- ANDERSON et DODSWELL. Treatment of pneumonia with M. & B. 693. *Lancet*, 1939, 1 : 253.
- AGRANAT, DREOSTI et ORDMAN. Treatment of pneumonia with M. & B. 693. *Lancet*, 1939, 1 : 309.
-

ANALYSES

Hugh ROBERTSON (Philadelphia). **A clinical study of pulmonary embolism**, an analysis of 146 fatal cases. (Étude clinique de l'embolie pulmonaire. — Analyse de 146 cas mortels). *A. J. of Surgery*, **61** ; 1 : 3, (juillet) 1938.

L'embolie pulmonaire survient toujours à la suite d'un traumatisme : accident, opération, infection ou émotion. Elle est surtout fréquente chez les obèses et les vieillards.

Les premiers symptômes sont insignifiants : vague malaise général, une certaine gêne à la jambe, à l'abdomen. On note seulement 4% de phlébite vraie.

L'embolus peut obstruer diverses parties de l'artère pulmonaire :

a) Le blocage complet du tronc principal, 39%, cause la mort immédiate. La mort survient plus lentement si le blocage est partiel, 61% ; on a alors une dilatation du cœur droit, avec pâleur, pouls veineux à la jugulaire et bruit de galop.

b) Le blocage d'une des branches de l'artère pulmonaire produit la congestion de l'autre poumon : on a alors de la cyanose, de la dyspnée et une forte douleur. Il se produit une dilatation moyenne du cœur droit et la mort survient fréquemment.

c) Le blocage d'une artère lobaire donne plus de symptômes respiratoires que circulatoires. Ce sont les « pneumonies post-opératoires », qui guérissent habituellement.

d) Le blocage des artérioles passe souvent inaperçu. L'autopsie en révèle 5 fois plus que la clinique n'en avait trouvé.

Il n'y a pas ici de drame, mais un simple point de côté et une petite toux sèche qui font penser à une pleurésie irritative. Ceci se rencontre plutôt chez les jeunes et l'infection y joue un rôle éminent.

Nous avons à notre disposition 3 tests, importants et faciles, qui nous permettent de suspecter les prédisposés à l'embolie.

1. — Le temps de coagulation raccourcit normalement pendant les 4 premiers jours qui suivent l'opération.

2. — Les plaquettes sanguines augmentent en rapport avec l'importance de l'opération.

3. — La sédimentation des globules rouges augmente pendant les cinq à dix premiers jours.

Si, en dehors de ces variantes, le temps de coagulation raccourcit, le nombre des plaquettes sanguines diminue et la sédimentation augmente, il faut craindre une embolie.

La moyenne est de 0.27% ou de 1 mort pour 500 opérations d'après une statistique comprenant 2,196,834 opérations faites tant en Europe qu'en Amérique depuis 1913 à 1931.

Pour prévenir cet accident, il faut stimuler la circulation : ainsi on peut lever le pied du lit 1 heure, trois fois par jour — faire faire des exercices des membres et de la tête. Le lever précoce n'a jamais causé d'embolie pulmonaire. Donner du sérum physiologique, faire boire beaucoup, instituer un régime pauvre en graisse et en protéine. Best croit à l'action de l'héparine (extrait de foie) qui peut empêcher la prothrombine de devenir thrombine.

En cas d'accident, donner de l'oxygène tant qu'il y a de la cyanose, injecter dans la veine 30 mg ou $\frac{1}{2}$ gr. de papavérine par jour, c'est un excellent vaso-dilatateur. Faire une phlébotomie à la jugulaire pour soulager le cœur droit. Enlever chirurgicalement le caillot (Tradelenbourg).

Bien examiner chaque patient car l'embolie ne dépend pas du chirurgien mais du malade.

Pierre JOBIN.

J. DE CALVÉ. Injections intra-dermiques de sang dans la douleur rhumatismale. *Presse Médicale*, n° 49 : 956, (juin) 1938.

L'efficacité des résultats obtenus par un certain nombre d'auteurs montre l'intérêt de la voie intra-dermique dans le traitement de la douleur réflexe. Cette action calmante serait due à la libération d'une certaine

quantité d'histamine au niveau des tissus traumatisés par la piqûre et la dilacération des tissus par l'infiltration des substances injectées. L'histamine exerce un effet calmant très net sur la douleur réflexe, utilisée en ionisation, en injection profonde, intra-dermique ; d'où son emploi dans l'algie rhumatismale. La production d'histamine dans les tissus traumatisés expliquerait le soulagement que procure la friction instinctive exercée sur un point du corps qui vient d'être soumis à un choc, à un heurt ; elle rendrait aussi compte de l'action antalgique de l'acupuncture chinoise.

L'auteur a choisi le sang pour les injections intra-dermiques, parce que l'autohémothérapie déclenche un choc léger, bien supporté, renforce l'immunité du système endothélio-réticulaire, désensibilise l'organisme pour certains états anaphylactiques ou d'intolérance, parce que l'autohémothérapie exerce souvent une action calmante sur les manifestations douloureuses, action qui paraît encore plus nette quand la réinjection du sang est pratiquée dans la zone douloureuse. Les albumines du sang extravasé dans les tissus y subissent l'attaque des ferments protéolytiques ; elles sont digérées, désintégrées, transformées en protides, puis en acides aminés parmi lesquels se retrouve l'histamine.

L'auteur se sert de sang veineux citraté dont il injecte quelques gouttes dans le derme en plusieurs endroits autour des points douloureux ; ce sang peut même être injecté profondément au ras des articulations douloureuses. On répète les injections intra-dermiques tous les 4 jours, autant de fois qu'il convient. En terminant, l'auteur rapporte plusieurs observations de rhumatisme chronique ou aigu, de névrites où cette méthode, soit seule, soit associée au traitement ordinaire de ces affections (salicylate de soude, injections soufrées, etc.) lui a donné d'excellents résultats.

H. NADEAU.

Richard JAHIEL. **Ulcère gastro-duodénal et « mémoire » cellulaire. Données expérimentales.** (*Arch. des Mal. du Tube digestif et des Mal. de la Nut.*, 28 ; 6 : 627, (juin) 1938.

L'ulcère gastro-duodénal évolué a pour caractéristique d'évoluer par poussées intermittentes. En période de rémission la lésion cicatrise

complètement, au point de ne laisser aucune trace. Après un temps plus ou moins long, la lésion se reproduit *in situ*. Il est évident qu'un élément qui nous échappe, persiste en un point de la paroi gastro-duodénale et se trouve être capable de reviviscence sous l'influence d'une cause définie. L'auteur donne à ce phénomène le nom de « mémoire » cellulaire.

R. J. tente de réaliser expérimentalement une lésion définie dont le rythme évolutif se rapproche de celui de l'ulcère. Il s'adresse à la conjonctive oculaire du lapin. Sur un premier lot de lapins il injecte sous la conjonctive $\frac{1}{2}$ c.c. de sérum de cheval pur ; il s'ensuit une réaction discrète mais très précise au lieu d'injection. 20 jours plus tard, la conjonctive étant normale, il injecte par voie intra-veineuse 2 c.c. de sérum de cheval ; 2 heures après une réaction conjonctivale identique à la première apparaît sur l'œil primitivement injecté, contrastant avec l'absence de phénomène général. Des expériences effectuées avec le sérum de bœuf, le blanc d'œuf donnent des résultats analogues. En répétant les injections intra-veineuses à intervalles de 20 à 30 jours on reproduit constamment une réaction focale identique.

Ce phénomène, répondant à une réaction anaphylactique atténuée, semble se rapprocher de ce qui se passe dans l'ulcère gastro-duodénal. L'anaphylaxie est très souvent mise en cause dans la pathogénie de l'ulcère. Il est possible qu'un groupe cellulaire de la paroi gastro-duodénale soit sensibilisé à une protéine X. La réaction cellulaire reste limitée dans le temps, elle guérit parfaitement, présente des périodes réfractaires, est susceptible de se reproduire *in situ*. Cette sensibilisation serait affaire d'endoprotéines anormales comme semblent le démontrer les expériences de Landsteiner, Obermeyer, Pichk, Fierz, Jadassohn et Stoll qui en arrivent à conclure que l'organisme parvient à transformer un corps simple, non anaphylactogénique, en un composé anaphylactogénique aux dépens des endoprotéines plasmatiques et tissulaires. Cette hypothèse pathogénique a besoin d'être confirmée par d'autres expériences avant d'être admise définitivement.

Honoré NADEAU.

R. RIVOIRE, R. GAYET, A. BERMOND et F. MOREAU. **Un nouveau test de l'insuffisance hépatique. L'épreuve de la lévulosémie provoquée.** *La Presse Médicale*, n° 72 : 1,331 (7 septembre) 1938.

Une méthode nouvelle d'exploration fonctionnelle, plus sensible que la lévulosurie provoquée et plus sûre, semble-t-il, que la galactosurie, nous est proposée pour le diagnostic de l'insuffisance hépatique.

Il s'agit de la *lévulosémie provoquée*. L'épreuve consiste à doser à jeun le lévulose du sang par la méthode de Roe, puis à faire absorber au malade 30 grammes (0 gr. 50 par kilogramme corporel) de lévulose (lévulose pure ou 100 grammes de miel pur). On recherche ensuite, toutes les demi-heures et pendant deux heures, l'apparition de l'hyperlévulosémie caractéristique de l'insuffisance hépatique qui seule peut faire varier sensiblement la courbe de la lévulosémie provoquée.

Chez un individu normal à jeun, il n'y a généralement pas de lévulose dans le sang. L'élimination du lévulose se fait rapidement, car, une demi-heure après le début de l'épreuve, on en trouve dix à 15 milligrammes par cent centimètres cubes de sang et moins de six milligrammes à la deuxième heure.

Dans l'insuffisance hépatique, une heure après l'ingestion du sucre, la lévulosémie atteint facilement quarante, cinquante, soixante milligrammes et cette glucidémie spéciale peut se prolonger à un taux assez élevé pendant trois heures ou plus.

Henri MARCOUX.